

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Mortalidad por infección por Citomegalovirus, Herpes 6, Herpes simple y adenovirus en el paciente críticamente enfermo inmunocompetente en la Unidad de Cuidados Intensivos Médicos y en la Unidad de Cuidados Neurointensivos del Hospital México durante el período de Abril del 2019 a Octubre del 2019.

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas para optar al grado y título de Especialista en Medicina Interna

Adrián Lazo Páez

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

## **DEDICATORIA**

A mi familia, quien ha sido un apoyo incondicional.

A Natalia, quien es pilar para siempre mirar hacia delante.

## **AGRADECIMIENTOS**

A los pacientes, que han sido los maestros más grandes.

A todos quienes han aportado con dedicación para mi formación.

“Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Medicina Interna”

---

**Dr. Julián Peña Varela**  
**Hospital México**  
**Coordinador local Posgrado**

---

**Dr. Stanley Grant**  
**Hospital Calderón Guardia**  
**Coordinador local Posgrado**

---

**Dr. José Acuña Feoli**  
**Hospital San Juan de Dios**  
**Coordinador local Posgrado**

---

**Dr. Daniel Murillo Castro**  
**Director Programa de Posgrado en Medicina Interna**

---

**Adrián Lazo Páez**  
**Sustentante**

## TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
Portada .....	I
Dedicatoria.....	II
Agradecimientos.....	III
Hoja de aprobación por el tribunal examinador .....	IV
Tabla de contenido .....	V
Resumen.....	VI
Resumen (inglés) .....	VIII
Lista de tablas.....	X
Lista de figuras.....	XII
Introducción.....	13
Justificación.....	15
Objetivos.....	16
Materiales y métodos.....	17
Marco teórico.....	19
Resultados.....	35
Discusión.....	48
Limitaciones.....	51
Conclusiones.....	52
Bibliografía.....	53

## RESUMEN

Antecedentes: En algunos estudios en otras latitudes del mundo, se ha documentado que con cierta frecuencia dependiendo de las comorbilidades del paciente y su condición clínica, en cuanto más crítica sea la misma, existe mayor riesgo de replicar infecciones virales por Citomegalovirus, herpes simple, herpes 6 y adenovirus; aún cuando se trate de un paciente inmunocompetente, que es el enfoque de la presente investigación.

### Materiales y métodos:

Objetivo: El objetivo principal del estudio es determinar la mortalidad asociada a la infección por Citomegalovirus, herpes 6, herpes simple y adenovirus en la población inmunocompetente de las unidades de cuidados intensivos médicos y neurointensivos del Hospital México, durante el período de abril del 2019 a octubre del 2019. Pero además se desea como objetivos secundarios; describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes en cuestión, además de objetivizar los puntajes de severidad con que se manifiestan los mismos. De igual forma, valorar si existe algún beneficio de tratamiento antiviral en los pacientes que repliquen alguno de estos microorganismos y distinguir la clínica más frecuente con que se presentan los pacientes. Además, de que se desea correlacionar estudios de neuroimágenes en los pacientes que repliquen algún virus.

Diseño: Es un estudio de cohorte observacional, descriptivo y retrospectivo

Pacientes: Pacientes inmunocompetentes que hayan replicado carga viral por alguno de los siguientes virus: Citomegalovirus, Herpes simplex, Herpes 6, Adenovirus

Variables: Variables clínicas y de laboratorio de los sujetos que cumplen los criterios de inclusión, tomando en consideración escalas de severidad, comorbilidades de los mismos y manifestaciones clínicas asociadas a la replicación de virus.

Resultados: se analizaron 37 casos de sujetos que cumplían todos los criterios de inclusión para el estudio, quienes de base eran inmunocompetentes; de los cuales fallecieron 5 sujetos en total. El virus más frecuentemente documentado fue el Citomegalovirus en un 16,2% del total, dejando por último el Adenovirus, del cual no se documentó ningún caso. Se documentó que la estancia media en la UCI fue de 22 días; la media de las escalas de severidad de ingreso fue de 19 pts para APACHE II, 8 pts de SOFA y 243 de Índice Respiratorio, pero se determinó que no implicó un impacto

estadísticamente significativo en el desenlace del paciente. Por otro lado, se determinó con evidencia estadísticamente significativa que la estancia en UCI prolongada aumenta el riesgo de replicación viral, con una  $p < 0,001$ ; al igual que un índice respiratorio bajo al ingreso, también influyó en un aumento de la replicación viral, con una  $p < 0,001$ . Además, las comorbilidades que influyeron mayormente para que los pacientes replicaran alguno de los virus fueron el uso de esteroides por su patología actual, con una  $p < 0,011$  y el diagnóstico de sepsis o shock séptico con una  $p = 0,003$ ; estos dos puntos principalmente en el caso de citomegalovirus.

Finalmente, no se logró demostrar con evidencia estadísticamente significativa, que la mortalidad en UCI y a los 30 días se aumentara en los casos que se documentó replicación de alguno de los virus.

Limitaciones: Las variables en estudio fueron todas tomadas de las notas del expediente digital único en salud (EDUS), por lo que son dependientes de la valoración del médico tratante y que se lograran plasmar en la nota médica.

Conclusiones: No se logró documentar aumento de la mortalidad en los pacientes que replicaron CMV, Herpes simple o Herpes 6; pero sí se identificó que los principales factores de riesgo para replicar alguno de estos virus fue estancia prolongada en UCI, un índice respiratorio bajo, uso de esteroides por su patología de ingreso y el diagnóstico de sepsis o shock séptico.

## ABSTRACT

Background: In some studies in other latitudes of the world, it has been documented that with some frequency depending on the comorbidities of the patient and their clinical condition, the more critical it is, there is a greater risk of replicating viral infections due to cytomegalovirus, herpes simplex, herpes 6 and adenovirus; even when it is an immunocompetent patient, which is the focus of the present investigation.

### Materials and methods:

Objective: The primary outcome of the study is to determine the mortality associated with infection with Cytomegalovirus, herpes 6, herpes simplex and adenovirus in the immunocompetent population of the medical and neurological intensive care units of the Hospital Mexico, during the period of April 2019 to October 2019. But it is also desired as secondary outcomes; describe the clinical and epidemiological characteristics of the patients, in addition to determine the severity scores with which they manifest themselves. Similarly, assess whether there is any benefit of antiviral treatment in patients who replicate any of these microorganisms and distinguish the most frequent clinic that the patients present. In addition, it is desired to correlate neuroimaging studies in patients that replicate a virus.

Design: It is an observational, descriptive and retrospective cohort study.

Patients: Immunocompetent patients who have replicated viral load by any of the following viruses: Cytomegalovirus, Herpes simplex, Herpes 6, Adenovirus.

Variables: Clinical and laboratory variables of the subjects that meet the inclusion criteria, taking into account severity scales, comorbidities and clinical manifestations associated with virus replication.

Results: 37 cases of subjects that met all the inclusion criteria for the study were analyzed, who were immunocompetent at baseline; of which 5 subjects died in total. The most frequently documented virus was Cytomegalovirus in 16.2% of the total, leaving Adenovirus last, of which no case was documented. It was documented that the average stay in the ICU was 22 days; the average of the severity of admission scales was 19 pts for APACHE II, 8 pts of SOFA and 243 of Respiratory Index, but it was determined that it did not imply a statistically significant impact on the outcome of the patient. On the other hand, it was determined with statistically significant evidence that



prolonged ICU stay increases the risk of viral replication, with a  $p < 0.001$ ; like a low respiratory index at admission, it also influenced an increase in viral replication, with a  $p < 0.001$ . In addition, the comorbidities that influenced most of the patients to replicate any of the viruses were the use of steroids due to their current pathology, with a  $p < 0.011$  and the diagnosis of sepsis or septic shock with a  $p < 0.003$ ; These two points mainly in the case of cytomegalovirus.

Finally, it was not possible to demonstrate with statistically significant evidence that mortality in the ICU and after 30 days was increased in cases where replication of any of the viruses was documented.

Limitations: The variables under study were all taken from the notes of the single digital health record (EDUS), so they are dependent on the assessment of the attending physician and that they will be reflected in the medical note.

Conclusions: It was not possible to document increased mortality in patients who replicated CMV, Herpes simplex or Herpes 6; but it was identified that the main risk factors for replicating any of these viruses were prolonged stay in the ICU, a low respiratory rate, steroid use due to their admission pathology and the diagnosis of sepsis or septic shock.

## LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1 Características demográficas y mortalidad del paciente críticamente enfermo, inmunocompetente, ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos Médicos y en la Unidad de Cuidados Neurointensivos del Hospital México, entre abril del 2019 y octubre del 2019.	36
Tabla 2 Características demográficas según tipo de virus detectado, en el paciente críticamente enfermo, inmunocompetente, ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos Médicos y en la Unidad de Cuidados Neurointensivos del Hospital México, entre abril del 2019 y octubre del 2019.	37
Tabla 3 Comorbilidades según tipo de virus detectado, en el paciente críticamente enfermo, inmunocompetente, ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos Médicos y en la Unidad de Cuidados Neurointensivos del Hospital México, entre abril del 2019 y octubre del 2019.	39
Tabla 4 Serología por CMV en el paciente críticamente enfermo, inmunocompetente, ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos Médicos y en la Unidad de Cuidados Neurointensivos del Hospital México, entre abril del 2019 y octubre del 2019.	41
Tabla 5 Edad, estancia en UCI y escalas de severidad del paciente críticamente enfermo, inmunocompetente, ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos Médicos y en la Unidad de Cuidados Neurointensivos del Hospital México, entre abril del 2019 y octubre del 2019.	42
Tabla 6 Escalas de severidad según condición de ingreso a la UCI, en el paciente críticamente enfermo, inmunocompetente, ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos Médicos y en la Unidad de Cuidados Neurointensivos del Hospital México, entre abril del 2019 y octubre del 2019.	42
Tabla 7 Escalas de severidad según mortalidad a 30 días, en el paciente críticamente enfermo, inmunocompetente, ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos Médicos y en la Unidad de Cuidados Neurointensivos del Hospital México, entre abril del 2019 y octubre del 2019.	43

Tabla 8 Tratamiento antiviral recibido según tipo de virus detectado, en el paciente críticamente enfermo, inmunocompetente, ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos Médicos y en la Unidad de Cuidados Neurointensivos del Hospital México, entre abril del 2019 y octubre del 2019.

44

Tabla 9 Manifestaciones clínicas según tipo de virus detectado, en el paciente críticamente enfermo, inmunocompetente, ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos Médicos y en la Unidad de Cuidados Neurointensivos del Hospital México, entre abril del 2019 y octubre del 2019.

44

Tabla 10 Edad, estancia en UCI y escalas de severidad según tipo de virus detectado, en el paciente críticamente enfermo, inmunocompetente, ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos Médicos y en la Unidad de Cuidados Neurointensivos del Hospital México, entre abril del 2019 y octubre del 2019.

45

Tabla 11 Mortalidad según tipo de virus detectado en el paciente críticamente enfermo, inmunocompetente, ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos Médicos y en la Unidad de Cuidados Neurointensivos del Hospital México, entre abril del 2019 y octubre del 2019.

47

## LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1 Diagrama de flujo de los pacientes elegibles, incluidos y fallecidos en el estudio.	35
Figura 2 Comorbilidades asociadas del paciente críticamente enfermo, inmunocompetente, ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos Médicos y en la Unidad de Cuidados Neurointensivos del Hospital México, entre abril del 2019 y octubre del 2019.	38
Figura 3 Comorbilidades que se asociaron a las infecciones virales, en el paciente críticamente enfermo, inmunocompetente, ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos Médicos y en la Unidad de Cuidados Neurointensivos del Hospital México, entre abril del 2019 y octubre del 2019.	40
Figura 4 Infecciones virales del paciente críticamente enfermo, inmunocompetente, ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos Médicos y en la Unidad de Cuidados Neurointensivos del Hospital México, entre abril del 2019 y octubre del 2019.	41
Figura 5 Estancia en UCI según tipo de virus detectado, en el paciente críticamente enfermo, inmunocompetente, ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos Médicos y en la Unidad de Cuidados Neurointensivos del Hospital México, entre abril del 2019 y octubre del 2019.	46
Figura 6 Índice respiratorio al ingreso según tipo de virus detectado, en el paciente críticamente enfermo, inmunocompetente, ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos Médicos y en la Unidad de Cuidados Neurointensivos del Hospital México, entre abril del 2019 y octubre del 2019.	47

## INTRODUCCIÓN

Un punto muy controversial actualmente es si tratar o no al paciente críticamente enfermo que tiene documentación de replicación de CMV, HSV, Herpes 6 o Adenovirus, ya que hay versiones y opiniones diferentes sobre si genera algún cambio o beneficio en el pronóstico o no; principalmente si se trata de alguien inmunocompetente y que no tiene ninguna condición específica que le genere supresión de su sistema inmune; dejando de lado a los que efectivamente les genera una repercusión clínica y que sí está claramente demostrado el beneficio del tratamiento antiviral. (2) (15) E inclusive surge la interrogante sobre si brindar algún tipo de profilaxis antiviral a los pacientes que posean algún factor de riesgo para desarrollar la enfermedad por CMV por aumento en la replicación del mismo por su condición crítica. (2)

En parte, la inquietud sobre brindar un tratamiento de profilaxis o no en el paciente crítico inmunocompetente, que tiene factores de riesgo para replicación del virus, va de la mano con el riesgo – beneficio del medicamento que se escoja; principalmente tomando en consideración que los efectos adversos que se pueden presentar, como supresión de líneas celulares a nivel medular y deterioro de función renal, entre otros; en el contexto de un paciente gravemente enfermo puede jugar un papel importante en el curso del mismo. (2)(12)

En la mayoría de estudios realizados hasta el momento se ha visto que la viremia en paciente inmunocompetente y críticamente enfermo, se correlaciona con aumento de la cantidad de días de ventilación mecánica, desarrollo de distrés respiratorio agudo, aumento de la incidencia de infecciones bacterianas nosocomiales, mayor estancia en UCI y mayor mortalidad general. (12)

Así que por lo mencionado anteriormente, resulta importante establecer factores de riesgo en común que se han encontrado hasta el momento a nivel mundial para la replicación del virus en el paciente inmunocompetente en cuidados intensivos, además de la cronología de la generación de enfermedad por estos virus en este contexto; ya que de esta forma se podría hasta cierto punto estar pendientes de su aparición.

Más frecuentemente se ha visto que la ventana de aparición de la mayoría de los virus es durante las primeras dos semanas de enfermedad crítica, pero no antes de los primeros 3 días; principalmente con el Citomegalovirus. Parte de los detalles han sido que en la mayoría de situaciones se habla de la presencia de viremia, pero no necesariamente que correlacione con

alguna traducción clínica como tal. (2)(11) Por otra parte, dentro de los factores de riesgo que se han documentado, varían de cierto modo entre algunos estudios, pero los más frecuentes han sido: la duración de la estancia en UCI, neumonía, sepsis, uso de catecolaminas en pacientes con infarto del miocardio, mayor severidad de enfermedad, uso de esteroides y transfusiones en las 24 horas de admisión a la UCI. (3) (11) (15)

La interrogante en este punto es, por qué ocurre la replicación de diferentes virus durante un momento de enfermedad crítica, pero lo curioso es que no está del todo claro, pero se plantean algunas hipótesis al respecto dependiendo del germen. Esto porque como sucede en el caso del HSV-1 replica con mayor facilidad en pacientes críticos en situaciones donde ya se tiene presente una infección latente, que como vamos a analizar en la mayoría de casos juega un papel importante tener evidencia de inmunidad humoral asociada al virus, debido a que como sucede en este caso, es uno de los frenos o limitantes para reactivaciones del mismo, pero que no van a ser infalibles ante situaciones de fiebre, desbalances hormonales, o alteraciones del sistema inmune en cuadros de estrés emocional, quirúrgico o médico. (15)

En el caso del paciente crítico, se ha visto con mayor frecuencia la replicación del HSV-1 a nivel de tracto respiratorio inferior, lo cual se ha tratado de explicar justificando que en realidad no se da propiamente la replicación en el tracto respiratorio bajo, si no más bien en el superior, por la latencia del virus a nivel de ganglios sensoriales trigeminales; que por múltiples causas como traumas a nivel oral o dispositivos como tubos endotraqueales generan que la cantidad de HSV que replique a este nivel, pueda fácilmente viajar al parénquima pulmonar y dependiendo del caso generar enfermedad o no. Sin embargo, se propone una teoría de diseminación hematógena la cual en algunos estudios en el caso de HSV se ha asociado a cuadro de neumonías intersticiales por este virus. (15)

Curiosamente en algunos otros estudios no encontraron correlación entre mayores evaluaciones de severidad de enfermedad con scores como el APACHE II o SOFA, y mayor riesgo de viremia, al igual que tampoco se vio aumento de riesgo en los pacientes con alguna malignidad asociada. (3)

Otro punto a considerar, es la manera de establecer el diagnóstico en los diferentes estudios, ya que no todos han sido homogéneos en la utilización de PCR, además de que no todos han hecho mediciones seriadas de cargas virales; lo cual resulta importante ya que en los que sí se realizó al menos una medición semanal, se reportó una mayor incidencia de enfermedad que los que tomaban un tamizaje en los primeros 4 días únicamente. (2)

## JUSTIFICACIÓN

En lo referente a infecciones virales en paciente crítico, como se ha podido analizar en la introducción, hay mucha literatura que respalda en esta materia, pero principalmente en el paciente inmunocomprometido; lo cual despierta gran inquietud por conocer el comportamiento de estos microorganismos en quienes no tienen afectación alguna del sistema inmunológico. Como consecuencia de esto, han existido distintos grupos de investigadores que a nivel mundial han desarrollado estudios para evaluar esta condición en diferentes contextos de pacientes inmunocompetentes, que a su vez han encontrado resultados llamativos y que han demostrado en ocasiones que la presencia de infecciones por citomegalovirus, herpes simplex, herpes 6 y adenovirus tienen un papel relevante en mortalidad.

Por lo tanto, según lo descrito previamente y la bibliografía actual, que de paso es muy limitada o prácticamente ausente a nivel de Costa Rica, resulta importante avanzar con nuevas investigaciones que “tropicalicen” las conclusiones a las que se han llegado en otras latitudes, además de que se logre plantear para un futuro si nuestros pacientes se beneficiarían de alguna profilaxis antiviral para los que tienen algún factor de riesgo importante, que curse con un papel determinante idealmente en puntos duros como mortalidad.

## **OBJETIVO GENERAL**

Determinar la mortalidad asociada a la infección por Citomegalovirus, herpes 6, herpes simple y adenovirus en la población inmunocompetente de las unidades de cuidados intensivos médicos y neurointensivos del Hospital México, durante el período de abril del 2019 a octubre del 2019.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Describir las características clínicas y epidemiológicas de los sujetos inmunocompetentes que les confieran por un mayor riesgo de presentar infección por Citomegalovirus, herpes 6, herpes simple y adenovirus durante su período de enfermedad crítica.
- Establecer los puntajes de severidad de enfermedad como el APACHE II y SOFA, en los pacientes que presentan infección por CMV, herpes 6, herpes simple y adenovirus.
- Demostrar si a los pacientes que se les brindó tratamiento con antivirales se les redujo la mortalidad durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos médicos y neurointensivos del Hospital México.
- Distinguir las manifestaciones clínicas más frecuentemente encontradas del Citomegalovirus, el herpes 6, herpes simple y adenovirus en los pacientes inmunocompetentes críticamente enfermos de la población estudiada.
- Relacionar los hallazgos de neuroimágenes con los niveles de carga viral presentes al momento de su objetivización en el paciente internado en la unidad de cuidados neurointensivos.



## MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio que es de cohorte observacional, descriptivo y retrospectivo; donde se revisarán los casos que en el período de abril del 2019 a octubre del mismo año, cumplan con los criterios de inclusión que más adelante se detallarán, con la intención de objetivizar los pacientes que durante su estancia en una unidad de cuidados intensivos médicos o neurológicos, replicaron alguno de los virus en cuestión, ya sea el citomegalovirus, herpes 6, herpes simple o adenovirus; todo esto basándose en cuantificaciones de carga viral de los mismos.

Los criterios de inclusión utilizados para seleccionar a los pacientes fueron los siguientes:

- Estancia en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) por 2 semanas
- Diagnóstico de ingreso Neumonía
- Diagnóstico de ingreso Sepsis o Shock Séptico
- Uso de esteroides al momento de su ingreso por la patología actual
- Requerimiento de hemoderivados en las primeras 24 horas de estancia en UCI
- Diagnóstico de ingreso de shock cardiogénico
- Diagnóstico de neurotrauma al ingreso a la unidad
- Intervención neuroquirúrgica al ingreso a la unidad
- Pacientes inmunocompetentes: Se requiere que los sujetos sean inmunocompetentes, considerando como tales a quienes no tengan en el momento de ingreso a la unidad de cuidados intensivos un diagnóstico establecido de inmunodeficiencia primaria o secundaria. Considerando inmunodeficiencias secundarias como infección por VIH, utilización de tratamientos inmunosupresores tanto orales como intravenosos, tratamiento quimioterapéutico actual, entre otros.

Además, se utilizaron como criterios para excluir a sujetos del estudio, los siguientes:

- Inmunosupresión primaria o secundaria conocida antes de su ingreso a la unidad de cuidados intensivos médicos o neurológicos
- Diagnóstico previo a su ingreso a la unidad de cuidados intensivos de infección por citomegalovirus o se encuentren en alguna fase del tratamiento de este.
- Aquellos pacientes en los que no se pueda tener acceso el expediente o no tengan completos los datos de las variables del estudio.

Los datos de una muestra de 37 sujetos se recopilaron de forma retrospectiva del expediente digital único en salud (EDUS) de los pacientes, basado en los laboratorios solicitados por los médicos tratantes.

Para este estudio no se realizó cálculo de muestra, ya que se incluiría la totalidad de los pacientes que se presentaran con los criterios de inclusión durante el período citado inicialmente, que comprendía de abril a octubre del 2019. Para el estudio de los pacientes se basó en las cargas virales respectivas (De Citomegalovirus, herpes simplex tipo 1 y 2, herpes 6 y adenovirus) que se solicitaron en pacientes inmunocompetentes durante este intervalo de tiempo; teniendo como meta lograr documentar las cargas virales de estos microorganismos idealmente en las primeras 72 horas, seguido de otra durante la siguiente semana de estancia hospitalaria y una carga más en una segunda semana.

Para el análisis estadístico de los datos recolectados se utilizó estadística descriptiva, medidas de tendencia y de dispersión para las variables cuantitativas, así como distribuciones de frecuencia para las variables cualitativas. La comparación de las variables cualitativas se efectuó mediante pruebas de mid-p exacto y chi cuadrado; la comparación de las variables cuantitativas se realizó mediante análisis de varianza. El nivel significancia escogido fue de 0,05. Los programas de cómputo usados para el análisis fueron Microsoft Excel versión 2016, SPSS versión 23, y la página Web OpenEpi.

## MARCO TEÓRICO

Clásicamente las infecciones virales no son el objetivo tanto diagnóstico como terapéutico en las unidades de cuidados intensivos, tanto médicos como neurológicos; debido a que a menos de que la patología que generó el ingreso del paciente haya sido propiamente un microorganismo viral, con poca frecuencia se da seguimiento a gérmenes de este tipo que ocasionalmente pueden generar traducción clínica tanto en población inmunocompetente como inmunocomprometida.

Sin embargo, a pesar de lo mencionado anteriormente, en algunos sitios alrededor del mundo se ha intentado demostrar la importancia de específicamente algunos virus que a pesar de un estado de inmunocompetencia del paciente, presentan replicación durante la estancia en cuidados intensivos y que ocasionalmente generan traducción clínica para el mismo. Obligándonos a investigar si repercuten en puntos duros como mortalidad o no para eventualmente poder tomar decisiones terapéuticas si es que existieran disponibles para el microorganismo causal.

De los gérmenes virales que más se documentan en la literatura podríamos encontrar el citomegalovirus, el adenovirus y el herpes simple; probablemente en algunas poblaciones en específico más que en otras, sin embargo surgen inquietudes sobre otros virus como el herpes 6 y su repercusión en el paciente crítico. Por lo anterior, se planteará el desarrollo del proyecto alrededor de estos 4 virus y se harán descripciones de cada uno de ellos de forma independiente.

(16)

Se iniciará con una fase de generalidades de los 4 virus por revisar, seguido de algunos detalles puntuales sobre la interacción del sistema inmunológico humano con cada uno; para luego poder abordar la forma en que se pueden aprovechar algunas de las pruebas diagnósticas disponibles y las manifestaciones clínicas que se pueden encontrar. Todo esto con el fin de comprender un poco más el detalle de la base en que se fundamenta este estudio, de la mano de lo que se mencionaba en la introducción y la realidad que se presenta en la actualidad de estas infecciones en el paciente crítico inmunocompetente.

### CITOMEGALOVIRUS

Con respecto al Citomegalovirus (CMV) es un virus herpes aislado por primera vez en 1956, aunque la sintomatología y sus manifestaciones ya habían sido descritas anteriormente, pero que se le atribuyeron a otros microorganismos distintos. Perteneció a la familia Herpesviridae, subfamilia Betaherpesvirinae, género *Cytomegalovirus*, especie herpesvirus humano 5. (1)(2)(6)

Es un virus compuesto por ADN de doble cadena el cual se encuentra en la nucleocápside, dentro del cual hay 165 genes diferentes, rodeado por una capa proteica llamada tegumento que está compuesta principalmente de fosfoproteínas y por último una envoltura lipídica, en la cual además se pueden encontrar glucoproteínas que cursan un papel importante para la interacción con las células hospedadoras. (1)

El virus presenta una seroprevalencia reportada en la mayoría de los estudios que ronda entre el 50 - 90% de los adultos sanos, con una tendencia a incrementar conforme la edad avanza. Y se plantean distintos cuadros clínicos en los que se presente el CMV, partiendo desde una infección primaria que raramente genera enfermedad severa en un paciente inmunocompetente, reinfección en un paciente con huella serológica de haber presentado la infección previamente y la reactivación de la infección previamente adquirida y que no había sido eliminada por completo del cuerpo. (3) (6) (7) (8)

El mecanismo mediante el cual el CMV actúa una vez que entra en la célula huésped se basa en 3 fases principales, iniciando como I Fase, la expresión de genes  $\alpha$  o “immediate early” (IE), de donde se originan los primeros ARNm, con lo cual se sintetizan las proteínas  $\alpha$  que conducen el virus al ciclo lítico y que a su vez regulan la replicación y transcripción de los genes “early” de la II Fase, en donde se codifican las proteínas  $\beta$  que tienen función enzimática reguladora de la replicación del ADN y al mismo tiempo cumplen el objetivo de expresar los genes de la III Fase que codifican las proteínas  $\gamma$ . (1)

Las proteínas antes descritas entran dentro del grupo de proteínas estructurales del virión, dentro de las cuales se encuentran glucoproteínas de la envoltura como las “gp”, las cuales están implicadas en la producción de anticuerpos neutralizantes, además de fosfoproteínas “pp”; donde su principal exponente es la “pp65” que es el principal objetivo para la producción de anticuerpos monoclonales que se utilizan para las pruebas diagnósticas de antigenemia. (1)

Cuando se trata de una infección latente por Citomegalovirus no hay replicación del mismo por supresión de algunos genes “immediate early”, que cumplen con el objetivo de evadir la respuesta inmunológica del huésped, sin embargo dependiendo del estado inmune del mismo puede reactivarse el CMV y producir nuevamente un ciclo lítico. Tomando en cuenta que el tiempo de replicación usual del CMV in vivo es de 1 día. (1)

## ADENOVIRUS

El Adenovirus humano presenta una distribución mundial, estando presente en la mayoría de la población, pero generando patología predominantemente en la pediatría. Es un virus ADN doble cadena, que fue denominado como tal a partir del año 1956, donde su principal manifestación fue generando epidemias de lo conocido como enfermedad respiratoria aguda en los campos de entrenamiento militar. De la familia Adenoviridae, donde se presentan 5 géneros distintos: *Mastadenovirus*, *Aviadenovirus*, *Atadenovirus*, *Siadenovirus* and *Ichtadenovirus*. Pero donde se encuentran los Adenovirus Humanos (HAdVs) es en el género *Mastadenovirus* dividido en 7 especies de la A a la G, las cuales a su vez pueden dividirse en otras subespecies, dando como resultado aproximadamente 51 serotipos de HAdV reconocidos. (13)

Inclusive dentro de cada serotipo documentado, se encuentran una variabilidad genética “intraserotipo” muy importante, llegando a encontrar hasta 20 variantes de ADN dentro de un mismo tipo de adenovirus humano. Y el detalle es que dependiendo del serotipo y sus variantes, presentan más o menos tropismo a algunos tejidos, al igual que presentan ciertas manifestaciones clínicas que otros HAdV no lo hacen. Característicamente las especies B (serotipos 3,7, 14 y 21), C y E generan infecciones respiratorias; por otra parte, las especies F y A generan usualmente cuadros de gastroenteritis infantiles; y las especies D (serotipos 8,19 y 37) generan los cuadros epidémicos de keratoconjuntivitis. (13)

El adenovirus actúa mediante una fase temprana y una tardía, partiendo de que la temprana consiste en la entrada del virus a la célula que será infectada; utilizando una fibra de su superficie para interactuar con receptores; usualmente el MCP (CD46) o proteína cofactor de membrana, aparte del CAR que es el receptor de coxsackievirus-adenovirus, para luego generar una unión de una base de Penton con una integrina que favorece la internalización del virus. (13)

Su vía de transmisión es principalmente fecal-oral y respiratoria, siendo esta última la causante de las epidemias de cuadros respiratorios más que todo en la población militar. Sin embargo, por la vía fecal la transmisión puede prolongarse por mucho tiempo más después del cuadro agudo. (13)

## HERPES 6

El virus herpes 6 al igual que el citomegalovirus, se agrupa dentro la gran familia de *Herpesviridae*, que contiene el género *Herpesvirus*, que además lo localiza dentro del grupo

betaherpesvirinae. (14) Se trata de uno de los virus más generalizados en la población humana, conocido también como el virus de la roséola, el cual fue documentado inicialmente en población con enfermedades linfoproliferativas y síndrome de inmunodeficiencia adquirida cerca del año 1986; por lo cual inicialmente fue llamado como el virus linfotrópico B humano. (13)

Se trata de un virus ADN de doble cadena, el cual está rodeado por un tegumento de proteínas y ARN, que rodean a la nucleocápside, con algunas glicoproteínas virales; formando de esta forma el virión. Además de que se clasifica en dos especies diferentes de Herpes 6 (HHV-6), el HHV-6A y HHV-6B. (13)

Se conoce que por su distribución tan generalizada, a partir del momento en que se presenta la caída de los anticuerpos maternos a los 4 – 7 meses de edad, ya se ha demostrado presencia de la infección; llegando a que prácticamente el 100% de los niños entre 2 y 3 años ya son seropositivos por el virus herpes 6. (13) Por otra parte, el HHV-6B tiene una distribución geográfica que predomina su infección en las regiones de norte américa, europa y Japón, distinto del subtipo A, que es más importante en África sub-Sahariana. (13)

## HERPES SIMPLE

El herpes simplex pertenece a la familia de *Herpesviridae*, es un virus de ADN de doble cadena, indentificándose dos grandes subtipos en este grupo, pertenecientes a los alfa-herpesvirus, que son el Herpes simplex virus tipo 1 (HSV-1) y el Herpes simplex virus tipo 2 (HSV-2), que tienen una similitud en un 50% en lo referente a sus ácidos nucleicos y un 83% en lo que respecta a sus secuencias de aminoácidos.(13)

Con mayor frecuencia se conoce que el HSV-1 genera infecciones orales y el tipo 2 las genitales, pero cualquiera de los dos subtipos puede generar los dos tipos de manifestaciones clínicas. Pero sí es un hecho que el HSV-1 puede generar infecciones recurrentes orales y oculares por reactivación a nivel de los ganglios trigeminales; distinto del HSV-2 que puede generar infecciones recurrentes a nivel genital, pero por reactivación a nivel de ganglios sacros. (13)

La estructura del herpes simplex consiste en un núcleo rodeado de una cápside, un tegumento y una envoltura más externa llamada también en algunas ocasiones membrana celular externa, lo cual le confiere una alta concentración de lípidos en su exterior, haciendo a la molécula viral más susceptible a solventes que sean para este componente principalmente. De igual forma la molécula viral no puede permanecer fuera del hospedero por mucho tiempo porque pierde la

propiedad de infectar a un nuevo huésped, al igual que si sufre alteraciones de pH, cambios extremos de temperatura, exposición a luz ultravioleta y a radiación ionizante. (13)

## **Respuesta inmunológica**

### **CITOMEGALOVIRUS**

Usualmente el Citomegalovirus cuando se encuentra en su etapa latente o “de baja producción”, permanece en los monocitos principalmente las células dendríticas, en donde usualmente no se expresan genes “immediate early” para la replicación, por la respuesta citotóxica tan importante de parte de los linfocitos T CD8+ y de los linfocitos T de memoria. Una vez que se expresan los genes IE, lo cual ocurre únicamente en las células dendríticas al activarse un promotor potenciador mayor de los genes IE (MIEP), por sus siglas en inglés. (2)

Este MIEP se encuentra normalmente regulado por múltiples factores y citoquinas a nivel intracelular de las células dendríticas, que se ha visto que en situaciones donde se encuentran niveles indetectables de IFN- $\gamma$  se favorece la expresión de los genes IE. Inclusive en algunos estudios se han llegado a correlacionar de forma inversamente proporcional los niveles de IFN- $\gamma$  con la carga viral de CMV en sangre. Además, en el contexto de un paciente críticamente enfermo se ha determinado que aparte de los niveles bajos de interferón gamma, influye cuando se encuentra en el contexto de sepsis, niveles elevados de IL-10 y linfopenia global que afecta a los linfocitos NK tanto de forma cualitativa como cuantitativa, favoreciendo un ambiente óptimo para la replicación del CMV. (2) (9)

Inclusive, precisamente por lo antes mencionado se ha relacionado la replicación de CMV en el contexto no exclusivamente de sepsis, sino también en el caso de enfermedad crítica por la tormenta de citoquinas que esto conlleva; tomando un papel preponderante la elevación del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) que a su vez activa el factor nuclear  $\kappa\beta$  que favorece la expresión de los genes IE del virus. (2) (4) (9)

Por otro lado, dejando atrás el cómo el CMV logra iniciar su replicación en un huésped inmunocompetente, que por diferentes motivos se encuentra en una condición de críticamente enfermo, resulta importante para la supervivencia del virus en el cuerpo mecanismos que le permitan evadir al sistema inmune. En parte se beneficia de la expresión de proteínas como las US 2, 3, 6, 10 y 11, además de la pp65; que generan una regulación a la baja de HLA-1 y HLA-2 de

superficie, de la célula en la cual se encuentra como hospedero; favoreciendo de esta manera que no sean estas no sean atacadas por los linfocitos CD8+. (2)

Cuando se genera infección por CMV hay influencia tanto respuesta celular como humoral, donde tomando en cuenta la última mencionada, se da la formación de anticuerpos tipo IgM, IgA e IgG. Los tipo IgM se conoce que pueden permanecer de 2 a 8 meses en la mayoría de casos y los IgA hasta 1 año después se pueden documentar en sangre. Y por último se generan los IgG que son los que permanecerán de por vida, además de que una porción de su título serán neutralizantes por estar dirigidos contra las glucoproteínas gB y gH. Por otro lado, la inmunidad celular el papel que juega en la infección por el virus es que es crucial en el control de la reactivación como tal, predominantemente los linfocitos T CD8+ y los CD4+ también, por lo que en los pacientes que presentan algún tipo de inmunosupresión, dependiendo si se trata de un estado postransplante, dependiendo del tipo de medicación inmunosupresora, así va a ser el riesgo de reactivación, por disminución de la presencia de estos linfocitos. (1)(7) Por lo que consecuentemente, usualmente con niveles de linfocitos T CD4+ menores a 50 células/mm<sup>3</sup> se propone en pacientes trasplantados o con infección por el VIH, valorar el uso de profilaxis antiviral, por el alto riesgo de reactivación y que genere patologías como retinitis, principalmente en los primeros 3 meses postransplante. (3)

## ADENOVIRUS

Es claro que dependiendo del serotipo de HAdV que sea, así va a tener mayor tropismo o no por algún tejido, pero no está del todo claro la causa por lo cual sucede de esta manera. Se plantea alguna diferencia en la fibra y el penton de la cápside del virus, sea lo que genere una interacción diferente con los receptores en los tejidos y de esta manera algunos serotipos se manifiesten con alguna clínica en específico. (13)

El virus en el momento en que ingresa, sin necesariamente estar replicando, desencadena la actividad del sistema inmune innato, ya que las proteínas de la cápside son reconocidas por las PRR o Receptores Reconocedores de Patógenos, activando posteriormente a las células dendríticas y macrófagos. Al igual de que las estas proteínas generan actividad del complemento por la vía clásica y alternativa, generando una respuesta inflamatoria en donde hay interacción de múltiples citosinas. Sin embargo, el HAdV ha desarrollado múltiples mecanismos para evadir o disminuir la intensidad de la respuesta inmune, principalmente por medio de la región temprana E3 que codifica para varias proteínas que juegan un rol importante evadiendo la respuesta inmune, ya que tiene



sitios de unión para el NFkB (Factor nuclear Kappa – Beta), que a su vez es inducido por citosinas como el TNF- $\alpha$  que se encuentra muy elevado durante la respuesta inflamatoria normal contra el virus. (13)

De igual forma la glicoproteína E3-19K bloquea el transporte del MHC 1 (Complejo Mayor de Histocompatibilidad tipo 1) a la superficie celular, favoreciendo que no se detecten tan fácilmente las células infectadas por el virus por los linfocitos T citotóxicos. Por otro lado, el HAdV puede interferir con la síntesis de interferones tipo I a nivel del huésped, disminuyendo así la respuesta al mismo virus. (13)

En lo que se refiere al sistema inmune adaptativo se conoce que la respuesta mediada por anticuerpos que se genera contra el virus, es principalmente por IgA secretora, que se puede documentar a los 3 días de la infección y 3 días después de la infección pueden detectarse los anticuerpos específicos en suero y secreciones nasales, tanto IgA como IgG; que en su mayoría van dirigidos contra el hexón, la fibra y la base penton. De hecho se plantea que la presencia de anticuerpos neutralizantes serotipo específicos (Nabs) por sus siglas en inglés, protegen contra reinfección por el mismo serotipo del virus y se ha demostrado que pueden permanecer por hasta 10 años después del proceso infeccioso en que se desarrollaron. (13)

## HERPES 6

Cuando se presenta la infección por el virus herpes 6 característicamente se da seguido de un período de latencia o persistencia del virus en el huésped, todo esto posterior a una fase lítica en los linfocitos T CD 4+. Se alberga principalmente en los monocitos y macrófagos del sistema inmunológico del hospedero, además de las células madre CD34+. (13)

Dependiendo del tipo de HHV-6, va a interactuar de diferente manera con la célula receptora, ya que el subtipo A presenta en su superficie diferentes glicoproteínas que funcionan como el ligando para el CD46 que sería para efectos prácticos el receptor del HHV-6, pero que no funciona adecuadamente para el tipo B, que utiliza como receptor específico el CD134. Lo anterior explica que fácilmente infecte a diferentes tipos de células, ya que el CD46 se encuentra en la superficie de múltiples células como fibroblastos, células epiteliales, células endoteliales, astrocitos, oligodendrocitos, microglia, células dendríticas y células natural killer. (13)

En una fase inicial de la infección, que comprende las primeras 2 semanas, va a existir una mayor actividad de las células Natural Killer (NK), además de niveles elevados de interferón  $\alpha$ , interferón  $\gamma$ , interleukina 2 y 4, además de proteínas quimiotácticas de monocitos tipo 1 (MCP-1);

todo esto seguido de que se elevan títulos de IgM, IgG neutralizantes, permaneciendo los primeros durante 1 – 2 meses y los siguientes que permanecen elevados hasta al adultez. Concomitante a esto se genera una proliferación de linfocitos T CD4+. (13)

Posterior a la fase de infección, se genera una regulación a la baja del receptor de células T (TCR)/CD3 por inhibición del “reciclaje” del mismo. Además, se genera una apoptosis de los linfocitos T vírgenes y los CD4+ y CD8+ de memoria, elevando al mismo tiempo la CCR-2 que es una quimiocina que induce migración monocítica. (13)

## HERPES SIMPLE

Con la infección primaria el sistema inmune adaptativo e innato desarrolla una respuesta que busca frenar la replicación del virus y promover la resolución de las lesiones o manifestaciones clínicas. Sin embargo, a pesar de lo anterior, siempre genera una infección latente de por vida en los ganglios sensoriales, que ocasionalmente se puede reactivar para generar manifestaciones clínicas. Inicialmente ante la exposición en mucosas del virus, se generan  $\beta$ -defensinas y se activan los Toll Like Receptors (TLR) correspondientes para iniciar una cascada de citoquinas para activar las células NK y madurar las células dendríticas, siendo de esta forma la inmunidad innata una de las más importantes ante el control de la infección por el HSV. (13)

Se ha investigado y aclarado que el rol de anticuerpos para el control de la infección por Herpes simplex no es esencial, pero sí pueden tomar un papel relevante en la protección contra este microorganismo; tal y como se ha comprobado con los recién nacidos que presentan este beneficio gracias a los anticuerpos maternos. Por otra parte, se plantea que los linfocitos T CD4 y CD8 +, tienen un papel crítico en el control de la infección primaria, latente o recurrente; lo cual es evidenciado en los pacientes que presentan alguna disminución en el conteo de estas células ya sea por alguna enfermedad congénita o adquirida, ya que tienen mayor propensión a presentar infecciones a repetición o más severas por este virus; lo anterior debido a que para la respuesta de las células del sistema inmune innato requieren estimulación de los linfocitos T CD4+. (13)

## **Clínica**

### **CITOMEGALOVIRUS**

Las manifestaciones en como se presenta la infección por el citomegalovirus va a ser muy variable dependiendo del hospedero, ya que es ligeramente distinto en el caso de que se encuentre en el contexto de inmunosupresión primaria o secundaria, distinto de un paciente inmunocompetente que presenta la reactivación en el contexto de enfermedad crítica.

El cuadro de CMV puede ir desde una infección congénita, que tendrá dentro de sus manifestaciones clásicas un retardo en el crecimiento intrauterino, hepatoesplenomegalia, coriorretinitis, trombocitopenia, encefalitis y microcefalia, con calcificaciones periventriculares como hallazgo típico en las imágenes de SNC. (1) Y en definitivo, cuando se analiza la población inmunocomprometida, la gravedad de la infección por CMV va a estar directamente relacionada con el grado de inmunosupresión y como se mencionaba anteriormente, un punto importante que se analiza siempre van a ser los niveles de CD4+ circulantes. Por lo tanto, resulta importante el estado serológico previo del paciente que es o será sometido a un trasplante de órgano sólido o de células hematopoyéticas, debido a que de esta forma se puede conocer la población con mayor riesgo de desarrollar enfermedad como tal. (1)

En la mayoría de ocasiones cuando se refiere al paciente trasplantado, la infección se da por reactivación del virus del propio receptor; sin embargo, existe la posibilidad de que el cuadro se genere por una reinfección o una infección de novo, dependiendo si el receptor presentaba o no ya alguna marca serológica de haber presentado la infección. (1) Las manifestaciones más frecuentes que se documentan van desde fiebre, síntomas constitucionales, artralgias, leucopenia, exantema macular, neumonitis, úlceras gastrointestinales e insuficiencia hepática (1)

Por otra parte, cuando la infección se presenta en el contexto de un paciente inmunocompetente, pero con un cuadro de enfermedad crítica la clínica puede variar ligeramente, ya que puede llegar a generar inclusive cuadros de síndrome de distres respiratorio agudo (ARDS), neumonías, lesión hepática, aplasia medular; o también si se analiza desde el punto de vista de pronóstico del paciente que presentó la infección, se ha documentado de forma controversial aumento en la mortalidad, aumento en el número de días de ventilación mecánica ; así como aumento en los días de estancia en UCI e infecciones tanto bacterianas como fúngicas nosocomiales asociadas. (3)

Sin embargo, en otras publicaciones se reportan en el paciente inmunocompetente con mayor frecuencia la presencia de síntomas gastrointestinales como hepatitis, gastroenteritis, duodenitis, enteritis, colitis y proctitis; seguido de manifestaciones del sistema nervioso como encefalitis, mielitis, meningitis y meningoradiculopatías; dejando de último lo presentado en el sistema hematológico, abarcando desde anemia hemolítica, trombocitopenia, coagulación intravascular diseminada y pancitopenia. Curiosamente se catalogó la afectación pulmonar, ocular y vascular (trombosis femoropoplítea y portal) como raras, al igual que no se documentaron miocarditis por CMV. Pero cuando se hace el análisis sobre los pacientes con ARDS que positizaron una reactivación del virus, se encontró una incidencia del 27%, lo cual estuvo asociado a mayor mortalidad en UCI, por lo que no se puede despreciar la posibilidad de afectación pulmonar en el paciente inmunocompetente. (2)

## ADENOVIRUS

Dentro de las manifestaciones clásicamente encontradas de adenovirus, se pueden mencionar las del tracto respiratorio superior, aunque en algunas ocasiones se pueden presentar algunos casos de neumonía propiamente por este virus. Por otra parte, se puede dar alguna traducción en tracto gastrointestinal con enfermedad diarreica aguda; keratoconjuntivitis y de forma muy aislada casos de patología a nivel cardíaco, tracto genitourinario y neurológico. (13)

En parte lo que hasta cierto punto despreocupa de una infección por un Adenovirus humano, es que en la mayoría de situaciones son autolimitadas y no se requiere tratamiento, principalmente en los pacientes inmunocompetentes; pero no siempre es la regla, ya que se han reportado casos de infecciones severas en pacientes sin ningún inmunocompromiso diagnosticado. Aunque dependiendo del serotipo de virus se pueden presentar cuadros asintomáticos, como en el caso del tipo A y D; encontrándose por otro lado que las especies B (serotipos 3, 7, 14 y 21 principalmente) y E (serotipo 4) son los que generan infección principalmente con manifestaciones en el tracto respiratorio bajo y faringoconjuntivitis, liderando el HAdV-B3 en infecciones severas. (13)

En los casos más recientes, se han descrito en grupos militares que a partir del momento en que se dejó de producir la vacuna oral contra HAdV en 1996, repuntaron los casos probables de neumonía con o sin encefalitis, principalmente en estos mismos grupos y siendo el más frecuentemente encontrado el HAdV-4. Se ha encontrado que en los reportes más actuales la

documentación de neumonía con afectación neurológica, ya sea meningitis o encefalitis, es más frecuente y que usualmente se presenta asociado al HAdV-7. (13)

## HERPES 6

Las variaciones que existen en las manifestaciones clínicas de la infección por virus herpes 6, pueden ser tan extensas como lo sea su distribución geográfica; ya que característicamente es muy variable según la región del mundo a la que se haga referencia. Más frecuentemente se conoce su manifestación como exantema súbito o roséola, que se presenta con un cuadro febril con temperaturas que rondan entre 39 – 41 °C, que permanecen hasta por 5 días y en el momento en que caen los picos de temperatura, aparece un brote muy sugestivo del cuadro que es de tipo maculopapular principalmente eritematoso. (13)

Aproximadamente es en un 30% de los casos que se manifiesta como un síndrome febril inespecífico, que más o menos 2/3 de estos casos presentan el brote cutáneo antes mencionado, sumado a que la mayoría de los pacientes desarrollan linfadenopatías occipitales y caída del conteo de leucocitos después de 2 a 3 días, seguido de un pico en el recuento de los mismos. En otro gran porcentaje que se acerca al 27% se manifiesta como un cuadro de otitis media y fiebre, un 20% con síntomas respiratorios superiores y gastrointestinales, además de que ocasionalmente puede presentarse con convulsiones en un 13% de los casos y hasta en un 10% se confunde un cuadro con sepsis bacteriana. (13)

En los casos que se manifiesta como encefalitis, lo más frecuente es que se presente con estatus convulsivo, sin embargo la incidencia de estos cuadros es baja, de aproximadamente 6 por cada 100 000 casos; documentando en estos pacientes cargas virales en líquido cefalorraquídeo menores a 100 copias/mL. (13)

## HERPES SIMPLE

Dependiendo del hospedero el espectro de manifestaciones clínicas en que se puede presentar la infección por el HSV, es muy variable, pero se sabe que en la mayoría de personas son asintomáticas o tienen muy escasos síntomas, llegando a darse en algunos estudios un 63% de pacientes que tienen seroconversión subclínica. Pueden verse lesiones genitales las cuales son principalmente úlceras, siendo precisamente el causante de hasta el 80% de las lesiones de este tipo en esta región anatómica, documentándose con mayor frecuencia el HSV-2. Las úlceras genitales

se presentan usualmente como vesículas o pústulas que tienen a confluir a unas de mayor tamaño que usualmente son muy dolorosas y húmedas, momento en el cual son más contagiosas. Este cuadro es usual que dure hasta 19 días cuando se trata de una infección primaria. (13)

El problema de las infecciones primarias, es que se pueden manifestar de diferentes maneras, no sólo como úlceras cutáneas, ya que pueden generar cervicitis, proctitis, disuria, retención urinaria, flujo vaginal o uretral, además de adenopatías; sin descartar la posibilidad de presentar fiebre y mialgias. En el caso de hombres que tienen sexo con otros hombres, llega a generar hasta el 25% de los casos de proctitis, además de ulceraciones perianales y tenesmo rectal. (13)

Otra forma en que se encuentra el HSV, que con mayor frecuencia es el tipo 1, es con cuadros de gingivostomatitis o ulceraciones orales, que en algunos casos pueden ser de igual forma recurrentes, siendo las más frecuentes a nivel labial. Sin embargo, existen otras manifestaciones más severas de esta infección viral como la encefalitis herpética, donde es más frecuente que sea causado por el subtipo 1. Esta última forma de presentación tiene una distribución bimodal, haciendo un pico en la infancia y otro en mayores de 50 años, lo cual es consecuencia de una reactivación en 2/3 de los casos y no propiamente de una infección primaria. (13)

El principal problema de la encefalitis herpética es que eleva significativamente la morbi-mortalidad de los pacientes que la presentan, esto inclusive a pesar de tratamiento antiviral. Lo más característico de encontrar en el líquido cefalorraquídeo en estas ocasiones es pleocitosis con predominio de linfocitos, leve hipoglucorraquia y marcada hiperproteínorraquia, que no es único de esta patología, pero sí orienta mucho al diagnóstico cuando se correlaciona con la clínica de compromiso de los lóbulos temporales, que en algunas ocasiones puede desencadenar en hemorragias intracraneales. Todo esto llegando a una mortalidad de hasta un 70% si no se utilizan antivirales adecuados y pudiendo generar cuadros de mielitis ascendente. (13)

Continuando con otros sitios más infrecuentes donde el HSV genera infección es a nivel ocular, manifestado como queratitis, blefaritis, conjuntivitis, iridociclitis o retinitis, el cuadro clínico más frecuente es con afección de la córnea. (13)

## **Diagnóstico**

### **CITOMEGALOVIRUS**

De los métodos actuales para diagnosticar el citomegalovirus, resaltan los cultivos virales, la antigenemia, la serología y la reacción en cadena de polimerasa (PCR); siendo los más utilizados

los dos últimos por costo-efectividad, facilidad para realizarlos, además de su mayor sensibilidad. (3) Y lo ideal es que debido a la labilidad del CMV, independientemente de la prueba que se vaya a realizar para su detección, es que se mantenga la muestra en refrigeración entre 4 – 10 °C hasta su procesamiento, pero si se demora más de 72 horas se debe de conservar a -80°C o menos. (1)

La antigenemia se basa en la detección de la proteína pp65 utilizando anticuerpos monoclonales, debido a que es el antígeno predominante en los leucocitos de sangre periférica durante la infección. La prueba se realiza tomando un número determinado de leucocitos, que usualmente rondan los 100 000 para teñirlos con los anticuerpos monoclonales contra la proteína pp65. Usualmente se cataloga como umbral 10 células positivas/ 100 000 leucocitos en el caso de transplantados de órgano sólido; sin embargo, en transplantados de células madre el riesgo de enfermedad por CMV es elevado a partir de 1 célula/ 100 000 leucocitos. Parte de los problemas que presenta la prueba es que en el contexto de pacientes hematológicos o en tratamientos con quimioterapéuticos, que presenten asociado a su cuadro una leucopenia en general; va a dificultar su cuantificación y fiabilidad. (1)

Por otra parte el diagnóstico serológico lo que se realiza es la detección de anticuerpos específicos de tipo IgG e IgM contra CMV, que resultan útiles para diagnóstico de infección primaria sintomática y determinación del estatus serológico de donantes y receptores de órganos en transplantes, considerando el hecho de que anticuerpos tipo IgM hablan de una infección aguda de los últimos 4 – 6 meses. (2) Con el resultado positivo de ambos anticuerpos se puede llevar a cabo una prueba de avidez para diagnosticar la infección primaria, ya que cuando se obtienen dichos anticuerpos en este caso se presentaría una avidez muy baja de los tipo IgG, hecho que se va modificando conforme va madurando el proceso infeccioso; tomando como un porcentaje de avidez bajo cuando es menor a 35% y más de 65% son sugestivos de infección pasada o de meses atrás. Para el diagnóstico serológico existen diferentes técnicas, tales como fijación de complemento, aglutinación con partículas de látex, ELISA, inmunofluorescencia indirecta, entre otras. (1)

En lo que respecta al cultivo viral, usualmente se realiza en fibroblastos de pulmón embrionario, debido a que el CMV replica eficientemente en fibroblastos humanos. Sin embargo, el tiempo que se requiere para poder dar un resultado negativo de un cultivo tradicional es de al menos 21 días, lo cual hace que la prueba sea poco práctica para diagnóstico en la práctica clínica. Hay algunas técnicas de cultivo como la de “Shell-vial” que permite un diagnóstico en 18 - 48h, pero con costo elevado. (1)

Por último se debe mencionar el diagnóstico molecular del ADN de CMV principalmente con PCR, que se ha catalogado en algunos ensayos como el Gold Standard por su alta sensibilidad y la rapidez para obtener un resultado. (2)(3) Se plantea la utilización de plasma en lugar de sangre completa, ya que se ha correlacionado más con replicación activa del virus y no con infección latente del mismo, al igual que la determinación de ADN versus ARNm; debido a que se propone que este último se encontrará presente únicamente cuando el virus se está replicando.(1)

De la carga viral se ha intentado establecer un punto de corte para definir pronóstico del riesgo de enfermedad por CMV en el período postrasplante, sin embargo los resultados han sido muy variables y en la mayoría de ocasiones se recomienda en lugar de definir un valor fijo, darle seguimiento y guiarse con la variación durante la monitorización. En algunos centros se han establecido cortes, después de correlacionarlo con la sensibilidad de la prueba utilizada y el seguimiento de los pacientes; estableciéndolos a partir de 10 000 copias/mL como punto de partida para definir que existe replicación activa del virus y que se requiere terapia antiviral anticipada, tomando en consideración que valores entre 5 000 y 10 000 copias/mL deben ser vigilados estrechamente. (1) Además estos valores van a variar si se está tomando en cuenta que la prueba se realizó en sangre total o en plasma, ya que se plantea una equivalencia de 10 veces más en sangre con respecto al plasma, como punto de corte, definiendo por ejemplo en plasma un corte cercano a las 500 copias/mL para trasplantados renales seronegativos y más de 1000 copias/mL en plasma para seropositivos, que equivaldrían a 5000 y 10 000 copias/mL respectivamente. (9)

## ADENOVIRUS

En el caso de HAdVs sucede muy similar a lo que se presenta en Citomegalovirus, ya que el inconveniente que existe es que la clínica para diferenciar entre algún virus en específico u otro es muy limitada; recalcando así la importancia de cada uno de los estudios diagnósticos para el Adenovirus, dentro de los que destacan la reacción en cadena de polimerasa (PCR), detección antigénica o serología. (13)

La muestra que se vaya a recolectar y la técnica a utilizar para el diagnóstico depende del sitio afectado clínicamente, ya que inclusive cuando se trata de alguna manifestación del tracto digestivo, pueden tomarse muestras de heces o hisopados rectales, similar a cuando existe afectación conjuntival donde se puede utilizar hisopado de igual forma; lo anterior si se intenta



obtener diagnóstico por PCR o detección antigénica, porque para serologías se requieren al menos 2 a 4 semanas después de los síntomas para poder utilizar este método. (13)

Sin embargo es clara la evolución de los métodos diagnósticos desde la aparición de la PCR, ya que ha venido a aumentar la sensibilidad para detectar HAdV de forma más temprana y en un tiempo más corto, al igual que la cuantificación de carga viral por medio de PCR en tiempo real ha venido a cambiar la forma de interpretar los resultados de estudios positivos por HAdV, ya que se pueden correlacionar con la clínica del paciente y darles seguimiento, además de poder decidir si se brinda tratamiento o no; principalmente en el contexto de pacientes inmunocomprometidos. (13)

En el caso de la detección antigénica en la mayoría de escenarios se realiza por medio de ensayos de inmunofluorescencia, lo cual permite agilizar el tiempo de diagnóstico, con rapidez y un menor costo que la PCR; sacrificando un poco la sensibilidad del diagnóstico. Y si se hace referencia a las serologías pueden ser útiles cuando se utilizan en conjunto con el diagnóstico molecular, ya que ayuda a diferenciar la presencia de una infección nueva o antigua; aparte de que se puede hacer cuantificación de la seroconversión del proceso infeccioso y tomar en consideración los títulos de anticuerpos para determinar la evolución del paciente. (13)

## HERPES 6

Con respecto al diagnóstico del herpes 6 se deben resaltar algunos puntos relevantes. A nivel mundial existen diferentes pruebas serológicas que como se establece en el desarrollo de la infección por este virus, realmente carecen de algún beneficio significativo, ya que en el momento en que se sospecha la misma, tiene mayor rentabilidad cuantificar la carga viral en el líquido o fluido en donde se piensa que se encuentre activo. (13)

Sin embargo, la detección del virus por medio de reacción en cadena de polimerasa (PCR) puede tener sus falsos positivos, ya que puede llegar a detectar el HHV-6 que se encuentre integrado cromosómicamente en algunos linfocitos. Pero lo anterior depende de la sensibilidad y el tipo de PCR que se utilice, ya que el hecho de que sea un método cuantitativo y no cualitativo, reduce significativamente la posibilidad de detectar infecciones latentes y discriminar más las infecciones que se encuentran activamente replicando. (13)

## HERPES SIMPLE

Dentro de las pruebas de laboratorio utilizadas para detectar este virus, se pueden valorar varias, pero se plantea al Western Blot como el estudio de elección para objetivizar la presencia de

anticuerpos específicos contra cada subtipo del virus. Sin embargo, se pueden utilizar otros estudios que van a variar mucho su sensibilidad y especificidad, como es el enzimo inmunoensayo; que por cuestiones económicas llega a ser en muchas ocasiones el de elección. Pero se debe considerar que la IgM de HSV no es un buen marcador de primoinfección de ninguno de los subtipos de este virus, ya que puede elevarse tanto en infección aguda, como en las recurrentes. (13)

Uno de los principales inconvenientes que tiene este virus para ser detectado en las pruebas de laboratorio, es la labilidad del mismo ante muchos factores ambientales como se mencionaba anteriormente; razón por lo que inclusive el cultivo viral no es un buen método de detección ya que depende mucho de la manipulación de la muestra previo al examen. Por estos detalles es que las pruebas moleculares que se basan en la reacción en cadena de polimerasa (PCR), toman mayor auge y llegan a colocarse como probablemente el mejor método para la detección de una infección por el virus, por tener una alta especificidad y sensibilidad, además de la rapidez con la que se pueden obtener los resultados, que en general ronda en un promedio de 2 a 4 horas y reduce la dependencia de las otras pruebas de la manipulación de la muestra, ya que lo que busca es detectar material genético del virus y no propiamente el virus de forma íntegra. (13)

## RESULTADOS

En el estudio se incluyeron 37 de los 43 pacientes que tuvieron cargas virales por Citomegalovirus, herpes simplex tipo 1 y 2, herpes 6 y adenovirus ingresadas en el laboratorio, que además de esto cumplieran con el requisito mínimo de ser inmunocompetentes y estar ingresados en la unidad de cuidados intensivos médicos o neurológicos del Hospital México, del período de abril a octubre del 2019, según datos del laboratorio molecular del mismo centro. La distribución de los pacientes según su elegibilidad dentro del estudio se muestra en la figura 1.

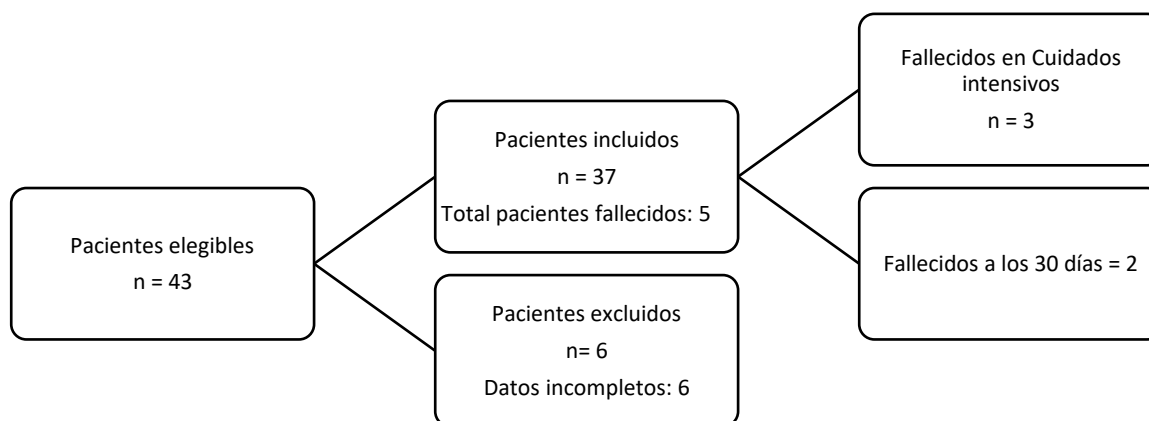


Figura 1. Diagrama de flujo de los pacientes elegibles, incluidos y fallecidos en el estudio.

Como se muestra en la figura 1, en total se analizaron 37 casos que cumplían con los criterios de inclusión y se descartaron los de exclusión, donde se obtuvieron finalmente 5 fallecidos abarcando el período de los que fallecieron durante su estancia en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) y los que fallecieron a los 30 días.

En la tabla 1, se anotan las características demográficas y la mortalidad de los pacientes incluidos en el análisis de forma total, en donde no hubo un claro aumento de la mortalidad que representara alguna significancia desde el punto de vista estadístico, tanto en mortalidad durante la estancia en UCI, como en la mortalidad a los 30 días.

Tabla 1. Características demográficas y mortalidad del paciente críticamente enfermo, inmunocompetente, ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos Médicos y en la Unidad de Cuidados Neurointensivos del Hospital México, entre abril del 2019 y octubre del 2019.

Variable	Cantidad (n=37)	%
<b>Género</b>		
Masculino	26	70,3%
Femenino	11	29,7%
<b>Grupo de edad</b>		
< 30 años	4	10,8%
30 a 59 años	22	59,5%
≥ 60 años	11	29,7%
<b>Unidad de cuidados intensivos de ingreso</b>		
UCI Médica	24	64,9%
UCI Neurointensivos	13	35,1%
<b>Mortalidad en UCI</b>		
Vivo	34	91,9%
Fallecido	3	8,1%
<b>Mortalidad a 30 días</b>		
Vivo	32	86,5%
Fallecido	5	13,5%

Por otra parte, en la Tabla 2, se plantean las características demográficas, pero según el tipo de virus detectado, lo cual nos ayuda a objetivizar la población más susceptible. Se definió que en lo que respecta a citomegalovirus (CMV), no hubo diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres ( $p=0,387$ , IC 95%), aunque en números absolutos si fueron más los casos en el género masculino, tanto para CMV como para las infecciones por herpes simple (HSV) y herpes 6, las cuales se agruparon como “Herpes”.

De igual forma, en la Tabla 2, se determinó que el grupo etario con mayor incidencia de infecciones por CMV fue de 30 a 59 años, aunque no se ve reflejado en los valores porcentuales por la proporcionalidad de los sujetos que se documentaron en cada grupo. Distinto sucedió en el caso de HSV y herpes 6 donde la población más afectada fue en el grupo de  $\geq 60$  años. Todo lo anterior sin tener diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, con una  $p = 0,283$ , con un IC del 95%.

Además, en la Tabla 2, se evidenció que la mayor población abarcada en el estudio es de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) Médica, en todos los casos, tanto los que salieron negativos por virus, como los que positivarón CMV, HSV y Herpes 6.

Tabla2. Características demográficas según tipo de virus detectado, en el paciente críticamente enfermo, inmunocompetente, ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos Médicos y en la Unidad de Cuidados Neurointensivos del Hospital México, entre abril del 2019 y octubre del 2019.

Variable	Negativo		CMV (n=6)		Herpes (n=4)		Valor de p
	n	%	n	%	n	%	
<b>Género</b>							
Masculino	18	69,2%	4	15,4%	4	15,4%	0,387
Femenino	9	81,8%	2	18,2%	0	0,0%	
<b>Grupo de edad</b>							
< 30 años	3	75,0%	1	25,0%	0	0,0%	0,283
30 a 59 años	18	81,8%	3	13,6%	1	4,5%	
≥ 60 años	6	54,5%	2	18,2%	3	27,3%	
<b>Unidad de cuidados intensivos de ingreso</b>							
UCI Médica	15	62,5%	6	25,0%	3	12,5%	0,108
UCI Neurointensivos	12	92,3%	0	0,0%	1	7,7%	

Además como se puede valorar en la Figura 2, se establecen las comorbilidades documentadas en los pacientes analizados, dentro de las cuales la más frecuente fue el diagnóstico de ingreso de neumonía, además de las intervenciones neuroquirúrgicas y diabetes mellitus; dejando en un último lugar las transfusiones de hemoderivados y el uso de esteroides por la patología actual que se encontraba ingresando a la unidad de cuidados intensivos.

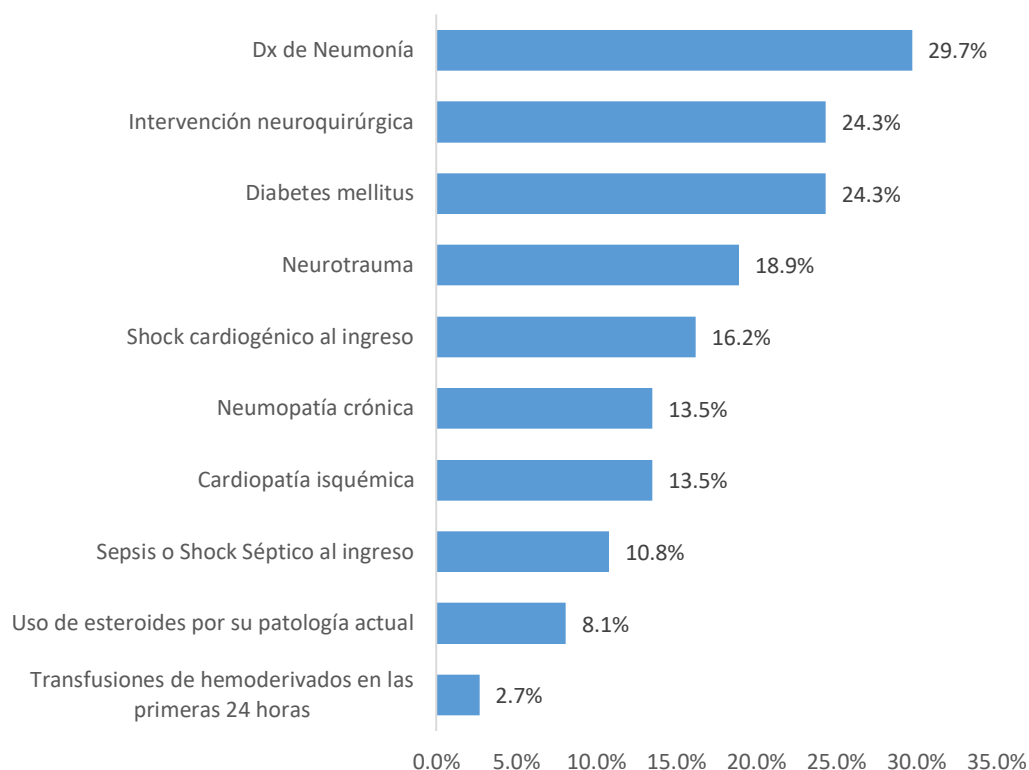


Figura 2. Comorbilidades asociadas del paciente críticamente enfermo, inmunocompetente, ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos Médicos y en la Unidad de Cuidados Neurointensivos del Hospital México, entre abril del 2019 y octubre del 2019.

En la Tabla 3, se valora por cada comorbilidad evaluada la posibilidad de replicar alguno de los virus en estudio. Se documentó que las únicas comorbilidades que demostraron con significancia estadística ser influyentes como un factor de riesgo para presentar viremia positiva, fueron el uso de esteroides por su patología actual, con una  $p = 0,011$ , IC 95%; además de un diagnóstico de sepsis o shock séptico al ingreso a la unidad, con una  $p = 0,003$ , IC 95%. Esto mismo se puede analizar más claramente en la Figura 3, donde se observa cómo en el caso del uso de esteroides y el diagnóstico de shock séptico o sepsis, lo más frecuentemente documentado por carga viral fue el CMV.

Tabla 3. Comorbilidades según tipo de virus detectado, en el paciente críticamente enfermo, inmunocompetente, ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos Médicos y en la Unidad de Cuidados Neurointensivos del Hospital México, entre abril del 2019 y octubre del 2019.

Variable	Negativo		CMV (n=6)		Herpes (n=4)		Valor de p
	n	%	n	%	n	%	
<b>Diabetes mellitus</b>							
No	19	67,9%	5	17,9%	4	14,3%	0,389
Sí	8	88,9%	1	11,1%	0	0,0%	
<b>Intervención neuroquirúrgica</b>							
No	18	64,3%	6	21,4%	4	14,3%	0,111
Sí	9	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	
<b>Cardiopatía isquémica</b>							
No	23	71,9%	6	18,8%	3	9,4%	0,490
Sí	4	80,0%	0	0,0%	1	20,0%	
<b>Neurotrauma</b>							
No	21	70,0%	6	20,0%	3	10,0%	0,430
Sí	6	85,7%	0	0,0%	1	14,3%	
<b>Neumopatía crónica</b>							
No	24	75,0%	6	18,8%	2	6,3%	0,060
Sí	3	60,0%	0	0,0%	2	40,0%	
<b>Uso de esteroides por su patología actual</b>							
No	27	79,4%	4	11,8%	3	8,8%	0,011
Sí	0	0,0%	2	66,7%	1	33,3%	
<b>Shock cardiogénico al ingreso</b>							
No	23	74,2%	6	19,4%	2	6,5%	0,102
Sí	4	66,7%	0	0,0%	2	33,3%	
<b>Dx de Neumonía</b>							
No	20	76,9%	3	11,5%	3	11,5%	
Sí	7	63,6%	3	27,3%	1	9,1%	
<b>Sepsis o Shock Séptico al ingreso</b>							
No	26	78,8%	3	9,1%	4	12,1%	0,003
Sí	1	25,0%	3	75,0%	0	0,0%	

Variable	Negativo		CMV (n=6)		Herpes (n=4)		Valor de p
	n	%	n	%	n	%	
Transfusiones de hemoderivados en las primeras 24 horas							
No	26	72,2%	6	16,7%	4	11,1%	0,827
Sí	1	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	

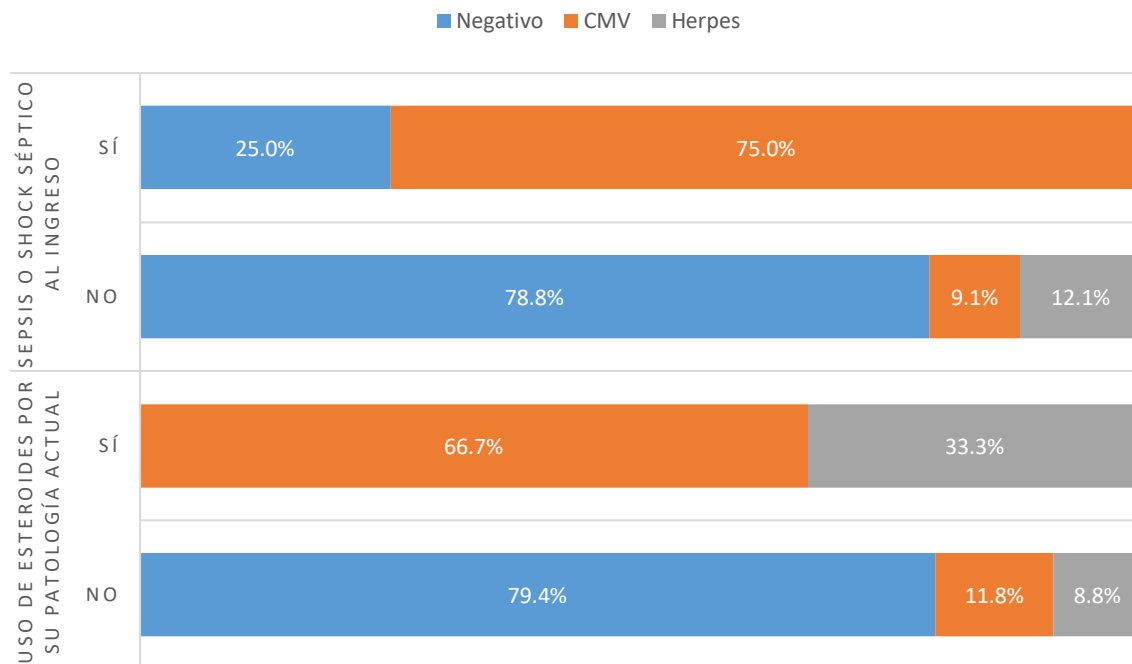


Figura 3. Comorbilidades que se asociaron a las infecciones virales, en el paciente críticamente enfermo, inmunocompetente, ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos Médicos y en la Unidad de Cuidados Neurointensivos del Hospital México, entre abril del 2019 y octubre del 2019.



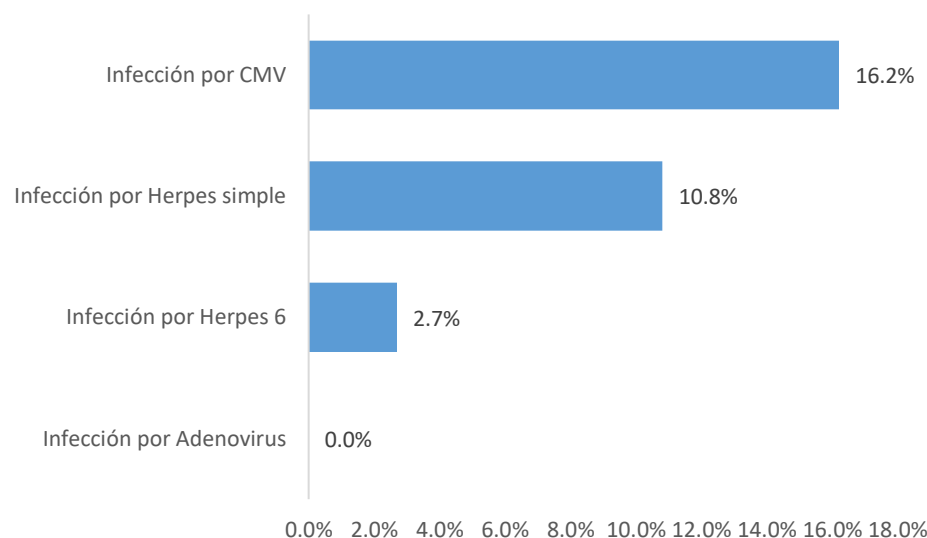


Figura 4. Infecciones virales del paciente críticamente enfermo, inmunocompetente, ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos Médicos y en la Unidad de Cuidados Neurointensivos del Hospital México, entre abril del 2019 y octubre del 2019.

En la Figura 4, se evidencia claramente que en el estudio, el germen documentado con mayor frecuencia fue el citomegalovirus, con un 16,2% de incidencia; dejando al herpes simplex en segundo lugar con un 10,8%, herpes 6 tercer lugar con un 2,7% de los casos y adenovirus de último del cual no se documentó ningún caso de viremia en la presente investigación.

Tabla 4. Serología por CMV en el paciente críticamente enfermo, inmunocompetente, ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos Médicos y en la Unidad de Cuidados Neurointensivos del Hospital México, entre abril del 2019 y octubre del 2019.

Serología por CMV	Cantidad (n=37)	%
IgM	0	0,0%
IgG	6	16,2%

Se objetivizó en la tabla 4 un porcentaje que realmente es bajo, presentaba serologías por CMV, un 16,2% presentó una IgG positiva de un n de 37 sujetos, lo cual equivale a 6 sujetos en total, pero ninguno positivizó IgM en el momento del estudio.

Tabla 5. Edad, estancia en UCI y escalas de severidad del paciente críticamente enfermo, inmunocompetente, ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos Médicos y en la Unidad de Cuidados Neurointensivos del Hospital México, entre abril del 2019 y octubre del 2019.

Medida	Edad (Años)	Estancia UCI (Días)	APACHE II al ingreso (pts)	SOFA al ingreso (pts)	Índice respiratorio al ingreso (paO2/FiO2)
n	37	37	36	36	37
Media	50,8	22,8	19	8	243,9
Desviación estándar	15,1	22,4	8,7	3,9	121,5
Mínimo	17,68	3	3	1	51
Máximo	78,84	112	37	15	452
P25	39,15	11	15	5	110
P50	53,09	16	20	8	256
P75	61,31	30	25	10	350,5

En la tabla 5 podemos observar que la media de edad fue de 50 años, además de que la media de estancia en UCI fue de 22 días, con un valor medio de APACHE II de 19 puntos, de SOFA de 8 y de índice respiratorio 243. Sin embargo, referente a lo anterior también se encontró que en lo referente a índice respiratorio había una desviación estándar muy elevada, en 121,5.

Tabla 6. Escalas de severidad según condición de ingreso a la UCI, en el paciente críticamente enfermo, inmunocompetente, ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos Médicos y en la Unidad de Cuidados Neurointensivos del Hospital México, entre abril del 2019 y octubre del 2019.

Variable	Condición del paciente	N	Mediana	IC95%	Mínimo	Máximo	Valor de p
APACHE II al ingreso (pts)	Vivo	33	19	16.0 22.3	3	37	0.826
	Fallecido	3	20	-1.4 42.0	13	30	
	Total	36	19	16.3 22.2	3	37	
SOFA al ingreso (pts)	Vivo	33	8	6.1 9.0	1	15	0.969
	Fallecido	3	8	6.2 9.1	7	8	
	Total	36	8	6.3 8.9	1	15	
Índice respiratorio al ingreso (paO2/FiO2)	Vivo	34	248.7	205. 291.	51	452	0.419
	Fallecido	3	188.7	-37.9 3	94	276	
	Total	37	243.9	203. 284.	51	452	

Si se analizan los scores según el desenlace o evolución del paciente, se encontró que, como se observa en la Tabla 6, independientemente del valor de APACHE II al ingreso no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los que evolucionaron a fallecer o permanecieron vivos, con una  $p = 0,82$ ; situación que se repite con el SOFA que se obtuvo una  $p = 0,96$  y en lo que respecta al índice respiratorio, una  $p = 0,41$ ; es decir, que independientemente de las escalas de severidad del paciente, no aumentó la mortalidad de los mismos durante su estancia en UCI.

Pero cuando se analizan los resultados de la Tabla 7, que correlaciona las escalas de severidad con la mortalidad a 30 días, de igual forma no se obtuvo una  $p$  con significancia estadística en ninguna, pero llamativamente se observa una tendencia a tener mayor mortalidad según el valor de índice respiratorio, con una  $p = 0,096$ ; cuando se compara con la mortalidad en la estancia en UCI. Todo esto inclusive tomando en consideración el resultado que se obtuvo al evaluar los sujetos que recibieron tratamiento antiviral, que en total para el caso de los que replicaron CMV, fueron únicamente 3 de 6 sujetos y en el caso de las infecciones por HSV y Herpes 6, de 4 que positizaron ninguno recibió tratamiento antiviral.

Tabla 7. Escalas de severidad según mortalidad a 30 días, en el paciente críticamente enfermo, inmunocompetente, ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos Médicos y en la Unidad de Cuidados Neurointensivos del Hospital México, entre abril del 2019 y octubre del 2019.

Variable	Condición del paciente	N	Media	IC95%		Mínimo	Máximo	Valor de p
APACHE II al ingreso (pts)	Vivo	31	19	15.4	21.9	3	37	0.334
	Fallecido	5	23	13.2	32.4	13	31	
	Total	36	19	16.3	22.2	3	37	
SOFA al ingreso (pts)	Vivo	31	7	5.8	8.7	1	15	0.212
	Fallecido	5	10	6.2	13.0	7	13	
	Total	36	8	6.3	8.9	1	15	
Índice respiratorio al ingreso (paO2/FiO2)	Vivo	32	257.0	212.8	301.2	51	452	0.096
	Fallecido	5	159.6	63.5	255.7	94	276	
	Total	37	243.9	203.4	284.4	51	452	

Tabla 8. Tratamiento antiviral recibido según tipo de virus detectado, en el paciente críticamente enfermo, inmunocompetente, ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos Médicos y en la Unidad de Cuidados Neurointensivos del Hospital México, entre abril del 2019 y octubre del 2019.

Variable	CMV (n=6)	Herpes (n=4)	Total (n=37)
<b>Recibió tratamiento antiviral</b>	3	0	3
<b>Tx antiviral recibido</b>			
Ganciclovir	2	0	2
Valaciclovir	1	0	1

Tabla 9. Manifestaciones clínicas según tipo de virus detectado, en el paciente críticamente enfermo, inmunocompetente, ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos Médicos y en la Unidad de Cuidados Neurointensivos del Hospital México, entre abril del 2019 y octubre del 2019.

Manifestaciones clínicas	CMV (n=6)	Herpes (n=4)	Total (n=37)
Elevación de transaminasas	0	0	0
Biopsia hepática	0	0	0
Deterioro del índice respiratorio	3	1	4
Distrés respiratorio	3	1	4
Diarrea	0	0	0
Pancitopenia	0	0	0
Anemia hemolítica	0	0	0
CID	0	0	0
Biopsia de médula ósea	0	0	0
Presencia de edema cerebral de novo en TAC	0	0	0

En la Tabla 9, se documentan los hallazgos clínicos extraídos del expediente digital y del laboratorio en línea, que tuvieron los sujetos que positizaron alguno de los virus. Se obtuvo que la principal afectación clínica fue el deterioro del índice respiratorio, siendo catalogados como distrés respiratorio; tanto en CMV, como en HSV. No se obtuvo presencia de edema cerebral de novo en tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo cuando se encontraba en contexto de

alguna infección por los gérmenes en estudio. Además, únicamente en 2 sujetos que se documentó presencia de deterioro del índice respiratorio y distrés respiratorio como clínica asociada, se solicitaron estudios en lavado bronquial para buscar presencia del germen, que en un caso era CMV, donde no se encontró a nivel pulmonar; distinto del segundo paciente que presentaba un Herpes simplex tipo 1 documentado a nivel sérico con una carga viral de 2326 copias/mL y a nivel de parénquima pulmonar 113 541 copias/mL, falleciendo el paciente a las 24 horas de documentar estos hallazgos.

Tabla 10. Edad, estancia en UCI y escalas de severidad según tipo de virus detectado, en el paciente críticamente enfermo, inmunocompetente, ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos Médicos y en la Unidad de Cuidados Neurointensivos del Hospital México, entre abril del 2019 y octubre del 2019.

Variable	Infección Viral	N	Media	IC95%	Mínimo	Máximo	Valor de p
Edad	Negativo	27	50,0	44,3	55,7	17,7	78,8
	CMV	6	47,9	30,3	65,6	21,6	66,0
	Herpes	4	61,0	32,3	89,8	35,4	77,4
	Total	37	50,8	45,8	55,9	17,7	78,8
Estancia UCI	Negativo	27	16,3	12,2	20,5	3	39
	CMV	6	51,7	9,1	94,2	16	112
	Herpes	4	23,5	0,0	50,6	11	47
	Total	37	22,8	15,4	30,3	3	112
APACHE II al ingreso (pts)	Negativo	26	17,4	14,0	20,9	3	37
	CMV	6	22,5	13,6	31,4	8	32
	Herpes	4	26,3	15,1	37,4	17	33
	Total	36	19,3	16,3	22,2	3	37
SOFA al ingreso (pts)	Negativo	26	7,2	5,7	8,8	1	15
	CMV	6	8,8	4,7	12,9	3	13
	Herpes	4	8,0	0,2	15,8	2	14
	Total	36	7,6	6,3	8,9	1	15
Índice respiratorio al ingreso (paO2/FiO2)	Negativo	27	288,5	250,9	326,1	94	452
	CMV	6	120,2	0,0	242,0	51	354
	Herpes	4	128,0	0,0	286,4	68	276
	Total	37	243,9	203,4	284,4	51	452

En los resultados de la Tabla 10, se puede observar que las variables que afectaron principalmente que se presentara replicación de los virus documentados en los pacientes analizados, fueron la estancia en UCI, principalmente para el CMV como se puede observar en la Figura 5, obteniendo como variable en general una  $p = 0,001$  con un IC del 95% (15,4 – 30,3), lo cual es estadísticamente significativo para el punto de estancia en UCI. Además, se encontró que el índice respiratorio fue una de las variables que demostró con evidencia estadísticamente significativa verse mayormente relacionada con la replicación viral de CMV, HSV y Herpes 6; con una  $p = 0,001$ , IC 95% (203,4 – 284,4), tal y como se logra analizar en la Figura 6, tomando en consideración que entre valores de índice respiratorio menor, el deterioro del paciente en ese momento es mayor.

Figura 5. Estancia en UCI según tipo de virus detectado, en el paciente críticamente enfermo, inmunocompetente, ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos Médicos y en la Unidad de Cuidados Neurointensivos del Hospital México, entre abril del 2019 y octubre del 2019.

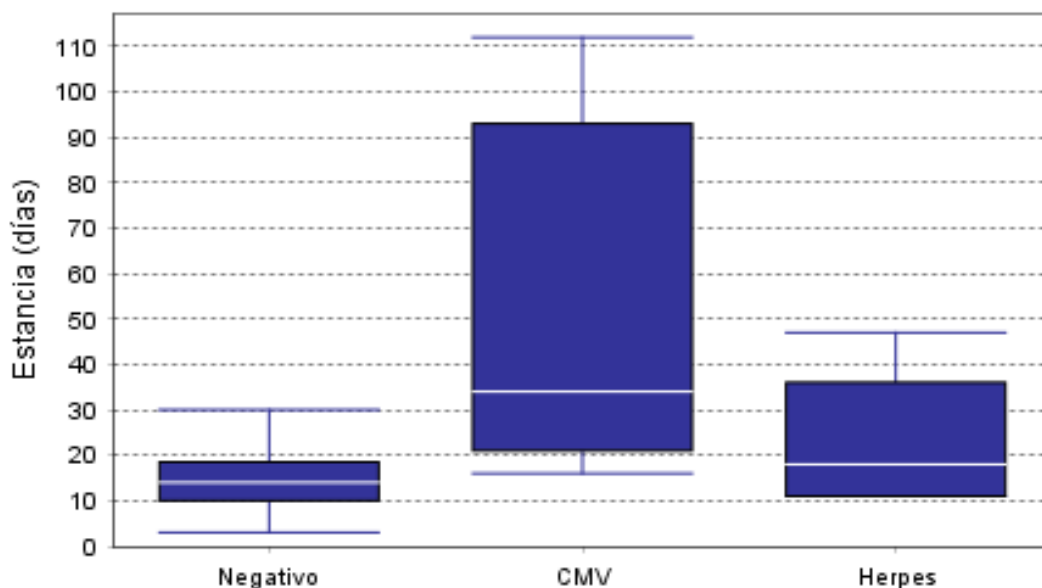


Figura 6. Índice respiratorio al ingreso según tipo de virus detectado, en el paciente críticamente enfermo, inmunocompetente, ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos Médicos y en la Unidad de Cuidados Neurointensivos del Hospital México, entre abril del 2019 y octubre del 2019.

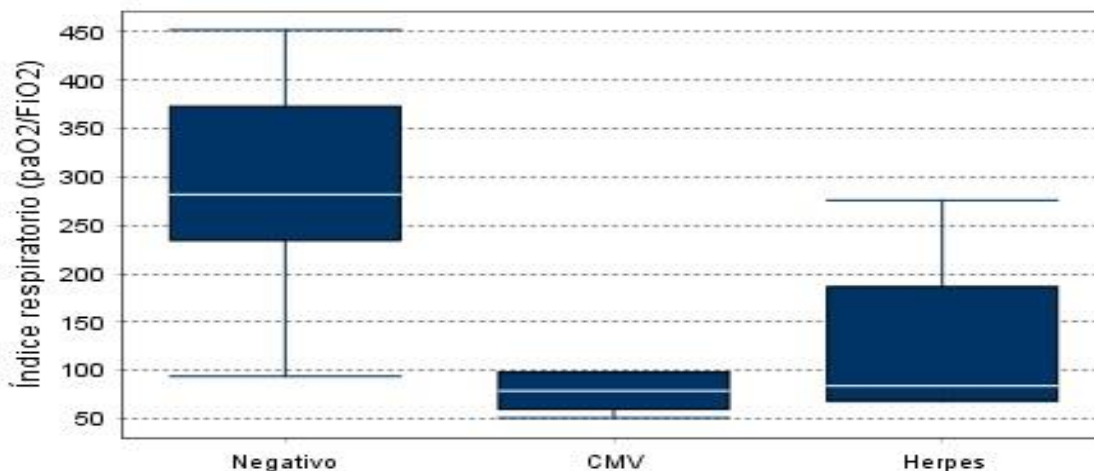


Tabla 11. Mortalidad según tipo de virus detectado en el paciente críticamente enfermo, inmunocompetente, ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos Médicos y en la Unidad de Cuidados Neurointensivos del Hospital México, entre abril del 2019 y octubre del 2019.

Variable	Negativo		CMV (n=6)		Valor de p
	n	%	n	%	
<b>Mortalidad en UCI</b>					
Negativo	25	92,6%	2	7,4%	0,747
CMV	6	100,0%	0	0,0%	
Herpes	3	75,0%	1	25,0%	
<b>Mortalidad a 30 días</b>					
Negativo	24	88,9%	3	11,1%	0,668
CMV	5	83,3%	1	16,7%	
Herpes	3	75,0%	1	25,0%	

Finalmente, al revisar los resultados de la Tabla 11, se observa que la mortalidad en UCI y a los 30 días, independientemente del microorganismo en cuestión, no se logró demostrar significancia estadística. Al igual, cuando se revisan los valores absolutos y en porcentajes, podríamos valorar que a los 30 días, la mortalidad para los casos en que se documentó replicación de CMV, HSV o Herpes 6, fue igual; y durante su estancia en UCI fue mayor en el caso del grupo de Herpes, ya que no se documentaron muertes para el grupo de CMV.>

## DISCUSIÓN

Cuando se revisa literatura sobre la presencia de infecciones virales en pacientes críticamente enfermos inmunocompetentes, podríamos decir que es relativamente infrecuente que se plantee como un tema de investigación; sin embargo, ha venido a surgir como una inquietud en este grupo de sujetos que en muchas ocasiones se documenta un deterioro clínico durante su estancia en las unidades de cuidados intensivos y no se logra documentar una explicación clara de por qué se presentó esto, hasta que se valoran de forma seriada cargas virales por microorganismos como el herpes simplex tipo 1 y 2, herpes 6, citomegalovirus y adenovirus. (17)

Sin embargo, los resultados con respecto a su influencia en mortalidad han sido heterogéneos, debido a que en algunos estudios dependiendo del virus en cuestión se ha logrado demostrar que aumenta mortalidad en la población en cuestión; tal y como ha sucedido con pacientes que han replicado Herpes simplex tipo 1. (18) O como ha ocurrido en otras investigaciones que se logra demostrar aumento de la mortalidad, pero cuando se encuentran asociados algunos de estos virus, tal es el caso del Herpes 6 y el Citomegalovirus, pero que de forma independiente no necesariamente generan un aumento significativo de la mortalidad. (19)

En el caso de esta investigación, se logró documentar que aproximadamente un tercio de la población estudiada, presentó alguna carga viral positiva por alguno de los microorganismos en cuestión, siendo la más frecuente Citomegalovirus, seguido por herpes simplex, herpes 6; dejando de lado adenovirus, ya que no se documentó ningún paciente positivo por este virus. Pero para efectos de evaluar las comorbilidades más frecuentemente encontradas en la población, se documentó que la neumonía fue la más frecuente, lo cual es un dato que no se ha reproducido en los estudios internacionales de forma exacta, ya que lo que se ha documentado principalmente ha sido deterioro ventilatorio catalogado como distrés respiratorio. (20)

Por otra parte, cuando se analizan las comorbilidades que generan mayor posibilidad de replicar los virus en estudio, demostraron evidencia estadísticamente significativa tanto el uso de esteroides por su patología actual como el diagnóstico de shock séptico al ingreso y esto aun más cuando se trata de citomegalovirus en estas dos comorbilidades, lo cual se ha reproducido también en estudios en otras latitudes. (21)

Cuando se evalúa la presencia de serologías positivas por CMV, no se obtuvo ningún dato significativo, ya que el objetivo era documentar si correlacionaba la presencia de IgG positiva en los casos que replicaran más este mismo virus, tal y como se ha establecido en algunas publicaciones



internacionales; sin embargo la presencia de serologías únicamente fue en 6 sujetos de 37 totales, por lo que no se pueden realizar conclusiones con esta información.

En lo que respecta a las escalas de severidad al ingreso de los pacientes a las unidades de cuidados intensivos, se documentó que la media de APACHE II era de 19, lo cual es un puntaje intermedio donde a partir de este, empieza a elevarse de forma importante la mortalidad para el paciente. Por otro lado, el SOFA de 8, que se cataloga como un valor alto si se analiza desde el punto de vista de si se encuentra en presencia de sepsis o no, tomando en consideración que a partir de 2 puntos se eleva la mortalidad aproximadamente un 10%. (22) Y cuando se revisa la media de índice respiratorio, se obtuvo un valor de 243,9 lo cual según la clasificación de distrés respiratorio calza dentro de un nivel moderado, lo cual podría jugar un papel importante a la hora de definir los pacientes que replicaron o no alguno de los virus en cuestión. Sin embargo, sí se documentó que entre nivel de índice respiratorio más bajo había mayor posibilidad de replicar principalmente el citomegalovirus.

Pero cuando se correlacionó el nivel de las escalas de severidad de cada paciente con el desenlace del mismo, se encontró que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que fallecieron o permanecieron vivos, lo cual dista un poco de lo que se ha encontrado en la mayoría de publicaciones de este tema; porque en la mayoría de casos se presenta que los pacientes con mayor escalas de severidad o datos de shock séptico sí determina un punto relevante en mortalidad. En esta investigación lo que sí se documentó es que si hubo algunos factores que determinaron la posibilidad de replicar en mayor cantidad alguno de los microorganismos; tales como la estancia en UCI y el índice respiratorio inicial, todo esto con significancia estadística, lo cual deja la inquietud al respecto de si el punto determinante para llegar a definir influencia en mortalidad de estos puntos, se requerirá un mayor tamaño de muestra.

Por último, al revisar la mortalidad tanto en las unidades de cuidados intensivos, como a los 30 días por cualquiera de los virus estudiados, no se obtuvo ningún resultado con evidencia estadística, lo cual era el objetivo principal del estudio y se plantean las interrogantes sobre la razón por lo cual no se pudo replicar el mismo comportamiento que en otros lugares a nivel mundial, en donde sí se ha demostrado aumento de mortalidad por la presencia de alguno de estos virus. Se plantea como una posibilidad que se requiera una muestra más grande y probablemente un seguimiento más prolongado de los pacientes. Además, la mortalidad se equiparó entre los sujetos que recibieron tratamiento y los que no; lo cual también genera una hipótesis en lo referente a que

pudo haber influenciado en que la mortalidad no fuera significativamente superior en los que replicaron, por lo que la incógnita sería qué pasaría si no se tratan.

## LIMITACIONES

Las variables en estudio fueron todas tomadas de las notas del expediente digital único en salud (EDUS), el cual es el expediente clínico para la temporalidad del estudio. El punto importante es que los valores de muchos de los puntos en estudio, son dependientes de la valoración del médico tratante y que se logre plasmar en la nota médica.

Por otra parte, una limitación importante es el tipo de estudio en cuestión, ya que es observacional y retrospectivo, lo cual cambia totalmente las conclusiones que se pueden extraer de este tipo de estudios; en definitiva si se ejerciera alguna intervención en los pacientes o cambiara la modalidad a prospectivo, lo que se puede obtener de la investigación sería con mayor respaldo.

El tamaño de la muestra determina un punto en contra del poder estadístico del estudio, ya que en este caso no se pudo demostrar mortalidad, pero lo más seguro es que con un aumento del tamaño de la misma podrían extraerse conclusiones distintas, que coincidan con la literatura mundial.

## CONCLUSIONES

- No se demostró con significancia estadística aumento de la mortalidad asociada a infecciones por Citomegalovirus, herpes 6, herpes simple y adenovirus en la población inmunocompetente de las unidades de cuidados intensivos médicos y neurointensivos del Hospital México.
- Se demostró con evidencia estadísticamente significativa que la estancia prolongada en las unidades de cuidados intensivos y un índice respiratorio bajo al ingreso, aumenta el riesgo de presentar infección por alguno de los virus en cuestión.
- Se determinó que los pacientes que replicaron alguno de los virus en estudio tenían escalas de severidad que los catalogaban como un paciente críticamente enfermo y con un deterioro severo de su condición.
- No se logró demostrar que los tratamientos antivirales hayan disminuido la mortalidad en los pacientes que los recibieron, ya que no a todos los pacientes que positivizaron algún virus se les brindó el mismo.
- Se estableció que las manifestaciones clínicas y repercusiones más importantes para los pacientes en cualquiera de los virus replicados, fueron a nivel pulmonar con distrés respiratorio y aumento del índice respiratorio.
- No se logró correlacionar replicación viral con aumento de edema cerebral en neuroimágenes, en relación a falta de información y descripción de las mismas en el expediente clínico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sanbonmatsu Gámez S, *et al.* Infección por Citomegalovirus humano. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2014;32(1):15–22.
2. Al-Omari A *et al.* Cytomegalovirus infection in immunocompetent critically ill adults: literature review. *Ann Intensive Care*. 2016; 6:110.
3. Osawa R, Singh N. Cytomegalovirus infection in critically ill patients: A systematic review. *Crit Care*. 2009;13(3):1–10.
4. Nina S. *et al.* Inflammasome expression and cytomegalovirus viremia in critically ill patients with sepsis. *J Clin. Virol*. 2017; 93:8 . 14.
5. Pisón RP. *et al.* Diagnóstico de la infección por Citomegalovirus. *Nefrología Sup. Ext*. 2012;3(1):14–20.
6. Li X, Huang Y, *et al.* Cytomegalovirus infection and outcome in immunocompetent patients in the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):1–10.
7. Pardieck IN, *et al.* Cytomegalovirus infection and progressive differentiation of effector-memory T cells. *F1000Research*. 2018;7(0):1554.
8. Demirkol D. *et al.* Cytomegalovirus reactivation in a critically ill patient: A case report. *J Med Case Rep*. 2018;12(163):1–6.
9. Gómez G. *et al.* Diagnóstico de la infección por citomegalovirus. *Nefrología Sup Ext*. 2012; 3(1): 14 – 20.
10. Papazian L. *et al.* Cytomegalovirus reactivation in ICU patients. *Intensive Care Med*. Springer Berlin Heidelberg; 2016;42(1):28–37.
11. Cowley NJ. *et al.* Safety and efficacy of antiviral therapy for prevention of cytomegalovirus reactivation in immunocompetent critically ill patients: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2017;177(6):774–83.
12. Lachance P, *et al.* Association between cytomegalovirus reactivation and clinical outcomes in immunocompetent critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(2):1–9.
13. Kaslow R. *et al.* *Viral infections of humans, Epidemiology and Control*. 5<sup>th</sup> Edition. Springer. 2014.

14. Bascones A. & Pousa X. Herpesvirus. *Avances en Odontoestomatología*. 2011; 21 (1): 11 – 24.
15. Simoons A. *et al.* Herpes simplex virus type 1 and respiratory disease in critically-ill patients: real pathogen or innocent bystander. *Clinical Microbiology and Infection*. 2006; 12 (11): 1050 – 1059.
16. Ong D. *et al.* Epidemiology of multiple herpes viremia in previously immunocompetent patients with septic shock. *Clinical Infectious Diseases*. 2017; 64 (9): 1204 – 10.
17. Raymund R. *et al.* Selective reactivation of human herpesvirus 6 variant A occurs in critically ill immunocompetent hosts. *The Journal of Infectious Diseases*. 2002; 185: 110 – 113.
18. Sundar K. *et al.* Clinical course and spectrum of intensive care unit patients reactivating herpes simplex-1 virus: A retrospective analysis. *Indian Journal of critical care medicine*. 2008; 12 (4): 145 – 152.
19. López P. *et al.* Co-reactivation of HHV-6 and CMV is associated with worse clinical outcome in critically ill adults. *Critical care medicine*. 2015; 45 (7): 1415 – 1422.
20. Chanques G. & Jaber S. Treating HSV and CMV reactivations in critically ill patients who are not immunocompromised: con. *Intensive Care Medicine*. 2014; 40: 1950 – 1953.
21. Frantzeska G. *et al.* Cytomegalovirus reactivation in a general, non-immunosuppressed ICU population: incidence, risk factors, associations with organ dysfunction and inflammatory biomarkers. *Journal of Critical Care*. 2014; 14: 1 – 22.
22. Singer M. *et al.* The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315 (8): 801 – 810.